

Streszczenie

Wstęp. Mimo, że zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych w przebiegu chorób nowotworowych zauważono blisko 150 lat temu, problem zakrzepicy w szpiczaku (MM) i chłoniakach nieziarniczych (NHL) pozostaje klinicznie ważny i niedostatecznie opracowany.

Cel pracy. Głównym celem mojej pracy była ocena gotowości zakrzepowej u chorych na MM i NHL na podstawie analizy aktywności komórek śródbłonka i płytek krwi w odniesieniu do obrazu naczyń żylnych w badaniu ultrasonograficznym. Postanowiłam też zbadać częstość występowania zmian zakrzepowych w naczyniach żylnych kończyn dolnych, wpływ chemioterapii na rozwój zakrzepicy u chorych na MM i NHL, rolę profilaktyki przeciwzakrzepowej i chorób współistniejących, wpływ ekspresji mikrocząstek płytkowych CD61+, mikrocząstek CD61+ z koekspresją CD142+, mikrocząstek śródbłonkowych CD133+ i mikrocząstek CD133+ z koekspresją CD142+, oraz wybranych parametrów aktywności szpiczaka i chłoniaka, jak również wybranych parametrów układu krzepnięcia na występowanie zakrzepicy żyłnej.

Materiał i metody. Przeanalizowałam dane kliniczne, laboratoryjne oraz wyniki USG Doppler żył kończyn dolnych u 76 pacjentów z rozpoznaniem MM (N=45) i NHL (N=31) leczonych w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w okresie I.2015 - V.2020 r.

Wyniki. W badanej grupie zakrzepica w żyłach głębokich i powierzchownych kończyn dolnych przed leczeniem wystąpiła u blisko 29% (N=22/76) pacjentów: 35,5% (N=16/45) z MM i 19,3% (N=6/31) z NHL. Tylko u jednego chorego przed leczeniem i jednego w czasie terapii wystąpiła zakrzepica objawowa, u pozostałych zmiany rozpoznano ultrasonograficznie. Po zakończeniu leczenia indukującego zmiany zakrzepowe ultrasonograficznie uwidoczono u 42% (N=16/38) chorych na MM i 21,7% (N=5/23) pacjentów z NHL. Analiza jednoczynnikowa wystąpienia zakrzepicy u chorych na MM wykazała, że u pacjentów z łańcuchem lekkim kappa ryzyko wystąpienia zakrzepicy było blisko pięciokrotnie większe niż u chorych z łańcuchem lambda (OR 4,8889, 95%CI 1,1130-21,4737) ($p=0,0356$). Odsetki mikrocząstek zarówno płytkowych jak i śródbłonkowych z koekspresją czynnika tkankowego (CD61+/CD142+, CD133+/CD142+) i czynnik tkankowy (TF, CD142+) były istotnie większe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio $0,23 \pm 0,19$ vs. $0,05 \pm 0,07$ ($p<0,01$), $0,03 \pm 0,07$ vs. 0 ± 0 ($p<0,007$), $0,24 \pm 0,34$ ($p<0,007$). W badanej grupie znaleziono korelacje pomiędzy odsetkiem mikrocząstek CD61+ a CD142+ ($r=0,42$, $p<0,01$) oraz pomiędzy odsetkiem mikrocząstek CD61+/CD142+ a mikrocząstek CD133+/CD142+ ($r=0,259$, $p=0,026$), a także korelacje pomiędzy odsetkiem mikrocząstek CD61+/CD142+ a czynnikiem tkankowym CD142+ ($r=0,657$, $p=0,01$). Nie wykazałam istotnych różnic w ekspresji badanych mikrocząstek zależnie od rozpoznania,

stadium zaawansowania i obecności zmian zakrzepowych w USG Doppler. Nie wykazałam też zależności między stopniem zaawansowania klinicznego (ISS dla MM, IPI dla NHL), wykładnikami aktywności choroby (β -2 mikroglobulina, LDH) oraz badanymi parametrami układu krzepnięcia i stężeniem hemoglobiny, a występowaniem zakrzepicy bezobjawowej. Uzyskane dane nie ukazały różnic w całkowitym czasie przeżycia pacjentów z MM i NHL zależnie od występowania zakrzepicy bezobjawowej (mediana OS nie została osiągnięta), choć trzeba zaznaczyć, że w czasie obserwacji zmarło 17,2% chorych bez zakrzepicy i 37,4% pacjentów z tym powikłaniem.

Wnioski.

1. Istnieje duża rozbieżność pomiędzy występowaniem zakrzepicy objawowej a stwierdzanej ultrasonograficznie u chorych na szpiczaka i chłoniaki ze świeżym rozpoznaniem. U 29% chorych na MM i NHL występuje zakrzepica bezobjawowa, wykazana w badaniu USG Doppler żył kończyn dolnych. Bezobjawowe zmiany zakrzepowe częściej stwierdza się u chorych na szpiczaka (35,5%) w porównaniu z chorymi na chłoniaka (19,3%). Zakrzepica objawowa wystąpiła u 2,5 % chorych na MM.
2. U chorych planowanych do leczenia z zastosowaniem leków nasilających krzepnięcie, należy rozważyć badanie USG żył kończyn dolnych w celu wykluczenia zakrzepicy, mimo braku jej objawów.
3. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu bezobjawowej zakrzepicy zależnie od stosowanej terapii oraz występowania chorób przewlekłych. Mogło mieć to związek z faktem stosowania w tych grupach profilaktyki przeciwkrzepliwej w większym odsetku niż u pozostałych chorych.
4. Zagrożenie wystąpieniem zakrzepicy jest większe w szpiczaku z łańcuchem lekkim kappa w porównaniu do szpiczaka z łańcuchem lambda.
5. Stopień zaawansowania choroby oceniany wg skali ISS (dla MM) i IPI (dla NHL), wiek, płeć nie mają wpływu na rozwój zakrzepicy bezobjawowej.
6. Parametry układu krzepnięcia w zakrzepicy bezobjawowej mogą pozostać prawidłowe.
7. Odsetki mikrocząstek z ekspresją antygenów płytkowych (CD 61+) i antygenów śródbłonkowych (CD 131+) nie różnią się między chorymi na szpiczaka i chłoniaki, oraz nie wykazują różnicy zależnie od obecności zmian zakrzepowych stwierdzanych ultrasonograficznie
8. Odsetki mikrocząstek z ekspresją antygenów płytkowych (CD 61+) i antygenów śródbłonkowych (CD 131+) z koekspresją TF (CD 142+) są większe w grupie badanej porównaniu ze zdrowymi, korelują z TF co może być dowodem laboratoryjnym pogotowia zakrzepowego.

9. Występowanie zakrzepicy bezobjawowej nie miało wpływu na całkowity czas przeżycia w MM i NHL w badanej grupie.

Summary

Introduction: Although the problem of an increased risk of thrombotic complications in the course of neoplastic diseases was noticed nearly 150 years ago, the problem of thrombosis in myeloma (MM) and non-Hodgkin's lymphomas (NHL) remains clinically important and insufficiently understood.

Objectives. The main aim of my study was to evaluate the thrombotic readiness of patients with MM and NHL based on the analysis of the activity of endothelial cells and platelets in relation to the result of ultrasound examination of venous vessels. I decided to examine the incidence of thrombotic changes in the veins of the lower extremities, the effect of chemotherapy on the development of thrombosis in patients with MM and NHL, as well as the role of antithrombotic prevention and comorbidities, the effect of the expression of CD61+ platelet microparticles, CD61+ microparticles with CD142+ co-expression, CD133+ endothelial microparticles and CD133+ microparticles with CD142+ co-expression, as well as selected parameters of myeloma and lymphoma activity and selected coagulation parameters on the occurrence of venous thrombosis.

Methods and Material. I analyzed the clinical and laboratory data as well as ultrasound Doppler results of the veins of the lower extremities of 76 patients diagnosed with MM (N = 45) and NHL (N = 31) treated at the Department of Hematology, Blood Cancer and Bone Marrow Transplantation at the Medical University of Wrocław in the period of I.2015 – V.2020.

Results. In the study group, thrombosis in deep and superficial veins of the lower limbs before treatment occurred in nearly 29% (N = 22/76) of patients: 35.5% (N = 16/45) with MM and 19.3% (N = 6 / 31) with NHL. Symptomatic thrombosis occurred in only one patient before treatment and one during treatment, while the remaining lesions were diagnosed with ultrasound. After completion of the treatment, ultrasound thrombosis was visualized in 42% (N=16/38) of MM patients and 21.7% (N=5/23) of NHL patients. The univariate analysis in MM patients showed that the risk of thrombosis in the kappa light chain disease was nearly five times higher than in the lambda light chain (OR 4,8889, 95%CI 1,1130-21,47) (p=0.0356). The percentages of both platelet and endothelial microparticles with co-expression of the tissue factor (CD 61+/CD 142+, CD 133+/CD 142+) as well as the tissue factor (TF, CD 142+) were significantly higher in the study group compared to the control group, 0.23 ± 0.19 vs. $0, 0.5 \pm 0.07$ (p <0.01), 0.03 ± 0.07 vs 0 ± 0 (p<0.007), 0.24 ± 0.34 (p<0.007), respectively. Furthermore, in the study group correlations between the percentage of CD 61+ and CD142+ microparticles (r=0.42, p<0.01) and between the percentage of CD 61+/ CD 142+ microparticles, as well as CD 133+ /CD 142+ endothelial microparticles were found (r=0.259, p=0.026), followed by correlations between the percentage of CD 61+/CD 142+ microparticles and the tissue factor CD 142+ (r=0.657, p=0.01). Any significant differences in the expression of the

examined microparticles depending on the diagnosis, stage of advancement and the presence of thrombotic changes in Doppler ultrasound were not found. Moreover, I did not find correlation between the clinical stage of the disease (ISS for MM, IPI for NHL), disease activity markers (β -2 microglobulin, LDH), selected coagulation parameters, as well as hemoglobin concentration and the occurrence of asymptomatic thrombosis. The obtained data did not show differences in overall survival in patients with MM and NHL depending on the presence of asymptomatic thrombosis (median OS was not reached), although it should be noted that during the follow-up 17.2% of patients without thrombosis died in comparison to 37.4% of patients with thrombosis.

Concluding remarks.

1. There is a large discrepancy between the occurrence of symptomatic vein thrombosis and the occurrence of thrombosis diagnosed by ultrasound in patients with newly diagnosed myeloma and lymphomas. In 29% of patients with MM and NHL, asymptomatic thrombosis is present, as demonstrated by Doppler ultrasound of the lower extremity veins. Asymptomatic thrombotic changes are more common in patients with myeloma (35.5%) compared to patients with lymphoma (19.3%). Symptomatic thrombosis occurred in 2.5% of MM patients.
2. In patients planned for therapy with prothrombotic drugs, ultrasound examination of the veins of the lower extremities should be considered in order to exclude thrombosis, despite the absence of its symptoms.
3. No statistically significant differences were found in the occurrence of asymptomatic thrombosis depending on the therapy used and the occurrence of chronic diseases. This could be related to the fact that in these groups anticoagulant prophylaxis was used in a greater percentage than in other patients.
4. Thrombosis risk is higher in kappa light chain myeloma compared to lambda light chain myeloma.
5. The clinical stage of disease, according to the ISS (for MM) and IPI (for NHL), age and sex do not influence the development of asymptomatic thrombosis.
6. Coagulation parameters in asymptomatic thrombosis may remain normal.
7. The percentages of microparticles expressing platelet antigens (CD 61+) and endothelial antigens (CD 131+) do not differ between patients with myeloma and lymphoma, and do not differ depending on the presence of ultrasound thrombotic changes.

8. Percentages of microparticles with expression of platelet antigens (CD 61+) and endothelial antigens (CD 131+) with TF co-expression (CD 142+) are higher in the study group compared to healthy controls, they correlate with TF, which may be the laboratory evidence of thrombotic readiness.

9. In the study group, the occurrence of asymptomatic thrombosis did not affect the overall survival in both MM and NHL.